Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek

Einfluß von Hexobarbital- und Äthernarkose auf die Utilisierung von Isoleucin bei binephrektomierten und ureterligierten Ratten

Inaugural – Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ulrike Häusler

aus Frankfurt

Würzburg, den 15.5.1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek

Einfluß von Hexobarbital- und Äthernarkose auf die Utilisierung von Isoleucin bei binephrektomierten und ureterligierten Ratten

Inaugural – Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ulrike Häusler

aus Frankfurt

Würzburg, den 15.5.1981

Referent: Prof. Dr. A. Heidland

Koreferent: Prof. Dr. K. Kochsiek

Dekan: Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 1.12.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsangabe

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Allgemeine Problematik der Therapie des akuten Nierenversagens	1
1.2.	Veränderungen des Glykogen- und Proteinstoffwechsels bei akutem Nierenversagen	2-4
1.3.	Die Rolle von Isoleucin im Stoffwechsel	4-5
1.4.	Aufgabenstellung der Arbeit	5
2.	Material und Methodik	6
2.1.	Das Tierexperiment	6-8
2.2.	Die analytische Methodik	8-10
3.	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse	11-25
4.	Ergebnisse	26-32
5.	Diskussion	33-36
6.	Zusammenfassung	37-38
7.	Literaturangabe	39-42

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0140

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Problematik der Therapie des akuten Nierenversagens

Trotz ständiger Verbesserung der intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten, der parenteralen Ernährung und verschiedener Dialyseverfahren ist die Letalität des akuten Nierenversagens nicht zurückgegangen, sondern scheinbar sogar im Wachstum begriffen. Nach einer statistischen Auswertung von ca. 21000 untersuchten Fällen wird diese Zahl nach Siebert (1) mit 60 % beziffert. Beim posttraumatischen und postoperativen Nierenversagen liegt die Letalität in einzelnen Zentren bei über 90 %.

Eine hochkalorische Ernährung mit Substitution essentieller und nichtessentieller Aminosäuren und/oder eine tägliche prophylaktische Dialyse sollen nach verschiedenen Autoren die Prognose des akuten Nierenversagens entscheidend verbessern (2 - 6), jedoch sind die Ernährungsprinzipien bis heute noch unklar und die Therapieerfolge unzureichend. Unbedingt notwendig erscheint die Aufstellung eines speziell im akuten Nierenversagen verstoffwechselbaren Substratangebotes. Eine hohe Gabe von Kohlenhydraten ist zu fordern, da in der Regel der katabole Zustand von schwerkranken, bettlägerigen Patienten täglich wenigstens 35 kcal/kg Körpergewicht verlangt. Der Anstieg des Harnstoffs im Blut aus den abgebauten Aminosäuren soll nicht noch durch zusätzlich exogen zugeführtes Eiweiß beschleunigt werden. Essentielle Aminosäuren sollen einen Teil der durch die Proteolyse verlorengegangenen, vom Organismus nicht selbst synthetisierbarer Aminosäuren ersetzen und den rapiden Körperproteinverlust verkleinern helfen.

Genaueres Augenmerk soll dabei dem Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel gelten, der in der Urämie am schwersten gestört zu sein scheint.

1.2. Veränderungen des Glykogen- und Proteinstoffwechsels bei akutem Nierenversagen

Über den Glykogengehalt verschiedener Organe bei akutem Nierenversagen liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Es werden verminderte, normale und erhöhte Glykogenkonzentrationen beschrieben (7,8,9,1o,13). Im Muskel chronisch urämischer Ratten wurde eine erhöhte Glykogenolyse bei gleichzeitig gesteigerter Glykogensynthetaseaktivität gefunden (11).

Die Leber stellt das Zentralorgan der Gluconeogenese dar. Im Hungerzustand und während einer Azidose kommt der Niere als gluconeogenestisches Organ eine entscheidende Rolle zu. Normalerweise beträgt die Glucoseproduktion der Niere weniger als 2o % der gesamten Gluconeogenese. Sinkt die hepatische Glucoseneubildung, so kann die Gluconeogeneserate der Niere bis zu 50 % erreichen (12).

Die Bedeutung der Gluconeogenese läßt sich wie folgt beschreiben:

1. Bereitstellung von Glucose im Hungerzustand bei verminderter Kohlenhydratzufuhr und entleerten Zuckerspeichern.
2. Wiederverwertung von Lactat und Glyzerin.
3. Ammoniakbildung zur Azidoseverminderung.
4. Bildung von Glucose aus dem Kohlenstoffgerüst der glucogenen Aminosäuren (12).

Besondere Beachtung gilt dem zuletzt genannten Punkt: Fröhlich und Mitarbeiter konnten im Tierexperiment feststellen, daß in der akuten Urämie die Leber zu einer erhöhten Gluconeogenese aus Aminosäuren befähigt ist (7). Falls den urämischen Tieren kein Substrat in Form von glucoplastischen Aminosäuren zugeführt wird, sind Aminosäuren aus der endogenen Proteolyse die einzigen Kohlenstoffquellen für die Gluconeogenese. Es konnte ein signifikant gesteigerter Gehalt der Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin in den untersuchten Lebern gefunden werden. Da diese Aminosäuren in der Leber

kaum metabolisert werden, schließt man auf eine gesteigerte Proteindegradation (15,16,17). In den mit einem Aminosäurengemisch perfundierten Lebern urämischer Tiere fanden Fröhlich und Mitarbeiter einen erheblich höheren Glucosespiegel und einen etwa doppelt so hohen Harnstoffanstieg, verglichen mit scheinoperierten Kontrolltieren (7). Das Aminosäurenangebot ist dabei der limitierende Faktor für die Gluconeogenese. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Transamierungsreaktion ein entscheidender und gleichzeitig limitierender Schritt bei der Umwandlung von Aminosäuren zu Glucose ist. Erhöhte Aktivitäten der Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase in Lebern urämischer Tiere wurde beschrieben (18). In der Niere scheint die Phosphoenolpyruvatcarboxykinase eine Schlüsselrolle in der Gluconeogenese einzunehmen (7,12). Weitere Untersuchungen ergaben, daß ebenso der Serindehydratase eine besondere Rolle in der Glucoseneubildung zukommt. Sie scheint die Serinutilisation in der gesunden Leber zu begrenzen (19,20).

Die Erkenntnis, dass die o.g. Aminosäuretransferasen primär regulatorische Eigenschaften in der Gluconeogenese haben, konnte durch die isolierte Gabe von Lactat und Pyruvat aufgezeigt werden: Die Gluconeogenese war unter diesen Bedingungen signifikant verschlechtert (19). Der Aminosäurentransport in die Leberzellen unterliegt darüber hinaus der hormonellen Kontrolle von z.B. Glukagon, Adrenalin und Insulin (19). Eine erhöhte Aktivität der Serindehydratase, der Alaninaminotransferase und der Aspartataminotransferase kann zu einem beschleunigten Umbau von Aminosäuren zu Pyruvat und Oxalacetat führen, verbunden mit einem erhöhten Stickstoffangebot. Lacy konnte zeigen, daß in Lebern urämischer Ratten sowohl eine erhöhte als auch eine differenzierte Aufnahmebereitschaft für verschiedene Aminosäuren besteht. Dabei ergaben sich die höchsten Aufnahmeraten für Lysin, Glutaminsäure, Threonin und Serin (17). In Übereinstimmung mit Fröhlich et al. (7) fand auch er eine erhöhte Freisetzung der Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin. Basierend auf den Beobachtungen eines erhöhten RNA-Gehaltes und einer vermehrten Lysinkonzentration

in urämischen Rattenlebern wurde eine gesteigerte Proteinsynthese diskutiert. Bezogen auf die differenzierte Aufnahme verschiedener Aminosäuren würde dies bedeuten, daß urämische Tiere Protein aus anderen Aminosäuren synthetisieren als Normaltiere (17). Untersuchenswert erscheint deshalb der Metabolismus einzelner Aminosäuren in der akuten und chronischen Urämie.

1.3. Die Rolle von Isoleucin im Stoffwechsel

Isoleucin ist eine essentiellle Aminosäure, die vom Organismus nicht de novo synthetisiert werden kann und deshalb mit der Nahrung zugeführt werden muß. Isoleucin bildet zusammen mit Valin und Leucin die Gruppe der verzweigtkettigen Aminosäuren. Nach erfolgter Resorption im Darm werden diese Aminosäuren zwar von der Leber aufgenommen, dort jedoch nicht verstoffwechselt. Hauptmetabolisierungsorgan ist der Muskel (21). Endprokukte des Isoleucins sind Methylmalonyl-CoA und Acetyl-CoA. Methylmalonyl-CoA kann zu Bernsteinsäure isomerisiert werden, die über den Zitronensäurezyklus als Baustein der Gluconeogenese dienen kann. Isoleucin ist somit eine glucogene und ketogene Aminosäure. Im Muskel sind verzweigtkettige Aminosäuren der Hauptstickstofflieferant und Bildner des Kohlenstoffgerüstes für Alanin (12), dem als Übermittler des Kohlenstoffgerüstes vom Muskel zur Leber eine entscheidene Bedeutung für die Gluconeogenese zukommt (16,12).

Ein offensichtlich nahrungsbedingter Antagonismus bei den verzweigtkettigen Aminosäuren scheint zu bestehen: Shinnick (21) fand nach exzessiver Fütterung einzelner verzweigtkettiger Aminosäuren einen rapiden Anstieg der Plasmakonzentration der betreffenden Aminosäure und ihrer korrespondierenden Alpha-Ketosäure. Die alleinige Gabe von Leucin führte zu einem verminderten Plasmaspiegel von Isoleucin und Valin. Möglicherweise spielt Insulin die entscheidende Rolle in diesem Antagonismus. Leucin stimuliert die Insulinsekretion, was zu einer verminderten Plasmaaminosäurenkonzentration,

besonders der verzweigtkettigen, führt. Ebenso ist die Proteolyse der Leber vermindert (23). Bei Isoleucin und Valin scheinen die Verhältnisse anders zu sein: Man stellte nach alleiniger Gabe lediglich erhöhte Plasmakonzentrationen fest und nimmt an, daß diese Aminosäuren um ein gemeinsames Abbauenzym konkurrieren. Ob die beiden letztgenannten verzweigtkettigen Aminosäuren ebenso wie Leucin einen Effekt auf die Insulinsekretion ausüben, konnte bislang nicht geklärt werden.

1.4. Aufgabenstellung der Arbeit

Da sich die Therapie des akuten Nierenversagens mit essentiellen Aminosäuren als erfolgreich erwiesen hat, der Einfluß von Isoleucin auf den urämischen Stoffwechsel bislang jedoch nur in Teilgebieten und selten isoliert untersucht wurde, sollte die alleinige Gabe von Isoleucin in Kombination mit einer proteinarmen, hochkalorischen Kost Einblicke in mögliche anabole Effekte vor allem des Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsels geben. Zur Beantwortung der Frage, inwieweit im akuten Nierenversagen die Niere selbst eine wichtige Rolle als gluconeogenestisch wirksames Organ zu spielen vermag, wurden die Versuche mit ureterligierten und binephrektomierten Ratten durchgeführt, wobei als Kontrollen scheinoperierte Vergleichstiere galten. Da eine Äthernarkose, verglichen mit einer Barbituratnarkose, eine bis zu 10-fache Steigerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems hervorrufen kann (24), wurde von uns ferner untersucht, ob die verwendeten Narkotika selbst Einflüsse auf den Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel in der angegebenen Versuchsanordnung ausüben.

2. Material und Methodik

2.1. Das Tierexperiment

Als Versuchstiere dienten weibliche Wistar-Ratten der Fa. Ivanowas/Kißlegg, deren Durchschnittsgewicht 180-190g betrug. Bis zum Versuchsbeginn erhielten die Tiere Altwinin-Standard-Futter und Wasser ad libitum. Die Versuchsreihe wurde in 2 große Gruppen unterteilt, wobei die Tiere der ersten Gruppe mit Äther narkotisiert und getötet wurden, die der zweiten Gruppe mit Hexobarbital (Evipan^{R}). Jede Gruppe bestand aus folgenden vier Untergruppen: Tiere, die nach

12 h (12-h-Tiere)
28 h (28-h-Tiere)
44 h (44-h-Tiere)
60 h (60-h-Tiere)

getötet wurden. Eine Untergruppe umfaßte 15 Tiere, bestehend aus je 5 scheinoperierten, 5 binephrektomierten und 5 beidseits ureterligierten Tieren.

Nach Wirkungseintritt der Narkose wurden die Tiere mittels eines medianen Dorsalschnitts retroperitoneal eröffnet. Bei den binephrektomierten Tieren wurde nach Freipräparation beider Nieren Gefäßstiel sowie Ureter unterbunden und beide Nieren extrahiert. Bei den ureterligierten Tieren wurde nach Präparation und Darstellung des Gefäßbündels beidseitig eine Ureterenligatur angebracht. Die scheinoperierten Tiere wurden unter gleichen Narkosebedingungen lediglich retroperitoneal eröffnet und nach Sichtbarmachen der Nieren wurden - wie auch bei den anderen Tieren - Retroperitoneum und dann das Fell mit Histoacryl^{R} Blau-Gewebekleber (Fa. Braun Melsungen) verklebt. (Es handelte sich dabei um einen n-Butylester aus der Reihe der Alpha-Cyanoacrylsäureester).

Bei der zweiten Gruppe wurde nach dem gleichen Operationsschema verfahren. Als Injektionsnarkotikum diente Evipan-Natrium^{R}. 1 g Evipan-Natrium^{R} wurde in 10 ml H_2O gelöst, davon wurde 0,3 ml maximal 0,5 ml als Operationsdosis s.c. in den Rücken appliziert. Die Tötungsdosis betrug 0,6 ml bis maximal 0,8 ml. Die äthernarkotisierten Tiere erhielten als Tötungsdosis eine Übersosis Äther.

Die "Äthertiere" wurden sofort nach dem Eingriff, dann in 8-Stunden-Abständen, die "Evipantiere" ca. 1 Stunde post operationem und ab der 8. Stunde ebenfalls 8-stündlich mit einer Schlundsonde gefüttert. Die Operation, Fütterungsintervalle und die Tötung erfolgten bei den beiden Gruppen zu analogen Zeiten. Gefüttert wurden folgende Substanzen:

Berodiät V, eine bilanzierte proteinarme Nahrung der Fa. Boehringer, Ingelheim.
1 Beutel (48) enthält einen
Proteinanteil von 0,7 g,
Kohlenhydratanteil von 33,4 g,
Fettanteil von 11,4 g,
Vitamine 1,7 g,
E-Acetat.

Der Futteransatz für 15 Tiere / 24 Stunden war folgender:
45 ml H_2O
12 ml 1% Methylcellulose
24 g Berodiät V (s.o.)
3 g Isoleucin

Pro Tier wurde post operationem und jede 8. Stunde 1,24 ml per Sonde gefüttert (entsprechend ca. 40 kcal/kg / 24 h). Den narkotisierten Tieren wurde mit heparinisierten Röhrchen ca. 2 ml Blut zur Bestimmung von Blutzucker,

Harnstoff-N, pH, Kalium, Natrium aus dem retroorbitalen Venenplexus entnommen. Leber, Skelettmuskel und Niere soweit noch vorhanden, wurden bei -30°C tiefgefroren.

2.2. Die analytische Methodik

Blutzucker, Harnstoff-N, Natrium, Kalium und Blut-pH wurden nach Routinemethoden bestimmt.
Organuntersuchungen:

a) Rohextraktgewinnung:
Die Organe wurden gewogen, mit dem 2,5-fachen Volumen 0,04M EDTA, pH 7 (4°C) versetzt und anschließend homogenisiert. In der Sorval-Kühlzentrifuge wurde die Suspension 10 Minuten bei 15000 rpm und 0°C zentrifugiert. Der Überstand nach Zentrifugation diente als Rohextrakt für die weiteren Analysen.

b) Proteinbestimmung nach Lowry et al. (25):
Reagentien:
A) 2 % Na_2CO_3 in 0,1 N NaOH
B) 0,5 % $CuSO_4$ x $5H_2O$
C) 1 % Na-K-Tartrat
D) 48 ml von A werden mit 1 ml von C versetzt, danach Zusatz von 1 ml B.
E) Folinreagenz (Verdünnung 1:2)
Durchführung:
5 ml Reagenz D wurden mit 0,5 ml Rohextrakt vermischt. Nieren und Muskelextrakt wurden 1:100, der Leberextrakt 1:200 verdünnt. Nach 10 Minuten erfolgte der Zusatz von 0,5 ml E, nach weiteren 10 Minuten wurde die Extinktion bei 578nm gemessen. Zur Ermittlung einer Eichkurve dienten Standardlösungen aus Rinderserumalbumin, deren Konzentrationen 50, 100, 200, 300, 500 µg/ml betrugen.

c) Glykogenbestimmung modifiziert nach Montgomery (26):
Zur Enteiweißung wurden 1 ml Probe mit 1 ml 1o% Trichloressigsäure (TCA) denaturiert, kräftig geschüttelt, danach bei +4°C 10 Minuten inkubiert. Nach 10 Minuten Zentrifugation in der Tischzentrifuge wurden 1 ml Überstand mit 2.2 ml 96% Äthanol versehen, wiederum kräftig geschüttelt, danach 10 Minuten bei +4°C inkubiert und erneut 15 Minuten zentrifugiert.
Der Überstand wurde verworfen; der Niederschlag in 2 ml Aqua dest. gelöst. Je nach Niederschlag wurden die Proben noch einmal 1:10 verdünnt. Zu den Lösungen wurden 0,2 ml Phenol (40%) und 5 ml konzentrierte H_2SO_4 zugefügt. Wiederum wurde kräftig geschüttelt und nach 30 Minuten die Extinktion am Photometer bei 492 nm abgelesen. Zur Erstellung der Eichkurve dienten Glykogenstandards in den Konzentrationen von 20, 40, 60, 80, 100 µg/ml.

d) Bestimmung der Gesamtkohlenhydratkonzentration:
Vorgegangen wurde wie unter 2 c) beschrieben. Es entfiel lediglich die Glykogenpräzipitation mit Äthanol.

e) Glykogensynthetaseaktivitätstest nach Thomas et al. (27):
Reagentien:
I 3,75 mM ^{3}H-UDP-Glucose
(21,2 mg UDP-Glucose auf 10 ml Aqua dest. + 0,1 ml ^{3}H-UDP-Glucose)
II Stammlösung zur Bestimmung der D- und I-Form
4 ml 10% Glykogen
4 ml 0,625 M Tris/HCl, 0,0125 M EDTA,
0,156 M $MgCl_2$, pH 7,6
2 ml 0,0 625 M Glucose-6-Phosphat
III Stammlösung zur Bestimmung der I-Form
4 ml 10 % Glykogen
4 ml 0,625 M Tris/HCl, 0,0125 M EDTA,
0,156 M $MgCl_2$, pH 7,6
2 ml Aqua dest.

Ansatz:
100 µl ^{3}H-UDP-Glucose werden mit 50 µl Probe und 20 µl Stammlösung II bzw. III bei 30°C inkubiert, und nach 3 Minuten wurde jeweils ein aliquot von 50 µl auf ein Whatman-Filterplättchen gegeben und die Plättchen anschließend in 66% Äthanol (0°C) getaucht (20 Minuten), danach 10 Minuten in frischer Äthanollösung und 5 Minuten in Aceton inkubiert. Nach Trocknen der Plättchen wurden sie in Szintillationsgläschen gegeben und mit je 5 ml Rotiszint 11 (Fa. Roth) versetzt.
Leerwert: Leeres Filterplättchen in der Badeflüssigkeit (cpm_o).
Totalwert: 50 µl 3H-UDP-Glucose auf ein Filterplättchen (cpmtotal)
Einheiten Synthetase/ min/mg =

$$= \frac{cpm_{Probe} \times 187{,}5 \times 20}{3 \times cpm_{(total)} \times mg/ml\ Protein}$$

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	94,4 ± 9,2	92,8 ± 8,8	89,5 ± 7,5	116,4 ± 24,9
Binephrektomie	88,8 ± 15,3	94,4 ± 12,9	99,2 ± 20,8	129,0 ± 20,8
Ureterligatur	101,6 ± 27,5	102,4 ± 10,7	91,2 ± 18,5	112,0 ± 17,7
Evipannarkose				
Scheinoperation	93,6 ± 8,3	108 ± 24,7	96,4 ± 8,3	102,0 ± 5,7
Binephrektomie	92,2 ± 11,7	89,6 ± 6,4	86,8 ± 8,5	116,0 ± 31,2
Ureterligatur	121,6 ± 36,9	82,0 ± 21,3	85,6 ± 3,6	103,7 ± 31,8

Tabelle 1: Verhalten der Blutglukose (mg/dl)

Der Blutglukosegehalt wurde nach Routinemethoden bestimmt.
(Technikon-Autoanalyse)

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	22,4 ± 3,8	15,6 ± 1,7	16,8 ± 2,4	23,1 ± 11,1
Binephrektomie	125,2 ± 5,7	166,0 ± 37,9	258,0 ± 31,5	482,5 ± 34,6
Ureterligatur	131,0 ± 5,3	183,0 ± 27,9	238,5 ± 33,9	502,5 ± 55,3
Evipannarkose				
Scheinoperation	17,4 ± 2,3	23,0 ± 1,5	18,9 ± 2,4	14,9 ± 2,3
Binephrektomie	85,0 ± 13,7	177,5 ± 18,5	283,8 ± 14,3	307,1 ± 24,2
Ureterligatur	68,0 ± 21,9	184,5 ± 3,7	275,0 ± 59,1	298,9 ± 29,3

Tabelle 2: Verhalten des Harnstoff - N (mg/dl)

Der Harnstoff - N wurde nach Routinemethoden bestimmt.
(Technikon-Autoanalyzer)

	Stunden nach Operation											
	12			28			44			60		
	Na^+	K^+	PH	Na^+	K^+	PH	Na^+	K^+	PH	Na^+	K^+	PH
Äthernarkose												
Scheinoperation	164,6±3,4	3,90±0,2	7,29±0,05	123,6± 8,9	4,39±0,8	7,17±0,05	147,0± 0	4,3 ±1,9	7,3 ±0,05	159,4±5,4	4,01±0,7	7,23±0,09
Binephrektomie	164,0±9,1	5,52±0,3	7,22±0,04	139,1± 37,8	5,41±1,2	7,07±0,06	139,3±17,0	7,73 ±2,1	7,02 ±0,05	141,1±6,4	9,45±0,5	7,06±0,05
Ureterligatur	164,4±5,7	5,78±0,8	7,20±0,05	173,3±22,1	5,61±0,7	7,09±0,09	125,3±40,8	7,03±2,7	7,08±0,03	144,3±10,1	10,8±1,6	7,06±0,05
Evipannarkose												
Scheinoperation	167,4±3,4	4,08±0,4	7,21±0,03	154,1±5,3	5,58±0,8	7,31±0,05	150,5±1,5	5,05±0,5	7,25±0,06	151,4±1,8	3,59±0,3	7,32±0,06
Binephrektomie	161,8±3,9	5,26±0,3	7,19±0,04	150,9±2,0	7,45±0,5	7,22±0,02	149,3±4,8	8,55±0,5	7,06±0,05	152,6±6,1	8,28±1,0	7,17±0,03
Ureterligatur	162,2±2,4	5,56±0,8	7,20±0,01	149,5±2,1	7,43±0,8	7,25±0,02	158,2±12,3	9,85±1,6	7,11±0,05	149,1±4,5	8,6 ±1,2	7,16±0,04

Tabelle 3: Verhalten der Plasmanatrium- und -kaliumkonzentration sowie des Blut-PH-Wertes

Der Na^+-, K^+- Gehalt (mmol/l Blut) und PH-Wert wurden nach Standardmethoden bestimmt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	26,4 ± 9,6	17,2 ± 2,2	13,5 ± 3,0	21,6 ± 2,8
Binephrektomie	20,7 ± 0,7	12,6 ± 1,4	8,4 ± 0,6	13,9 ± 3,8
Ureterligatur	19,6 ± 2,7	12,7 ± 2,2	7,2 ± 0,8	10,8 ± 3,3
Evipannarkose				
Scheinoperation	19,3 ± 1,9	24,9 ± 7,1	18,8 ± 2,6	19,6 ± 2,8
Binephrektomie	18,1 ± 2,4	15,9 ± 2,5	21,4 ± 1,6	18,0 ± 3,2
Ureterligatur	21,4 ± 2,4	15,2 ± 1,1	21,8 ± 1,2	16,4 ± 1,3

Tabelle 4: Verhalten des Muskelproteins

Der Proteingehalt der Skelettmuskulatur (mg/ml Rohextrakt) wurde nach Lowry et al. wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	63,2 ± 7,5	61,4 ± 10,8	67,6 ± 16,0	73,8 ± 21,2
Binephrektomie	77,6 ± 12,0	42,5 ± 11,7	28,7 ± 2,7	29,4 ± 9,0
Ureterligatur	64,0 ± 12,5	47,5 ± 8,9	27,7 ± 6,6	30,9 ± 5,1
Evipannarkose				
Scheinoperation	54,0 ± 14,1	48,8 ± 2,4	57,0 ± 2,2	62,7 ± 11,4
Binephrektomie	65,0 ± 16,5	69,5 ± 19,9	95,4 ± 8,9	77,1 ± 34,8
Ureterligatur	70,3 ± 9,9	43,0 ± 8,7	65,0 ± 4,4	60,8 ± 13,4

Tabelle 5: Verhalten des Leberproteins

Der Proteingehalt der Leber (mg/ml Rohextrakt) wurde nach Lowry et al. wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	33,6 ± 7,0	20,5 ± 3,7	29,1 ± 4,3	25,4 ± 2,8
Ureterligatur	22,1 ± 3,6	15,3 ± 2,8	11,7 ± 3,8	8,7 ± 2,8
Evipannarkose				
Scheinoperation	31,7 ± 3,2	28,6 ± 2,9	33,1 ± 1,4	25,6 ± 2,3
Ureterligatur	17,6 ± 6,5	32,3 ± 15,7	30,6 ± 4,4	22,2 ± 3,1

Tabelle 6: Verhalten des Nierenproteins

Der Proteingehalt der Nieren (mg/ml Rohextrakt) wurde nach Lowry et al. wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	391 ± 224	458 ± 219	271 ± 119	897 ± 249
Binephrektomie	954 ± 146	619 ± 207	926 ± 110	643 ± 150
Ureterligatur	626 ± 174	740 ± 145	777 ± 175	
Evipannarkose				
Scheinoperation	837 ± 190	930 ± 642	1165 ± 197	1071 ± 148
Binephrektomie	1129 ± 569	1033 ± 414	1002 ± 551	877 ± 207
Ureterligatur	435 ± 399	565 ± 187	807 ± 251	660 ± 188

Tabelle 7: Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes des Muskels

Der Gesamtkohlenhydratgehalt der Skelettmuskulatur (µg/ml Rohextrakt) modifiziert nach Montgomery wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	321 ± 45	1696 ± 565	4743 ± 1950	4332 ± 518
Binephrektomie	670 ± 122	1407 ± 923	1772 ± 1409	1369 ± 467
Ureterligatur	630 ± 103	2760 ± 834	3238 ± 739	2148 ± 268
Evipannarkose				
Scheinoperation	1662 ± 692	1787 ± 652	3313 ± 1054	4151 ± 1248
Binephrektomie	684 ± 447	2187 ± 495	2714 ± 564	4208 ± 1988
Ureterligatur	1005 ± 579	889 ± 557	1644 ± 569	2888 ± 1027

Tabelle 8: Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes der Leber

Der Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber (µg/ml Rohextrakt) wurde modifiziert nach Montgomery wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	214 ± 106	354 ± 92	942 ± 402	253 ± 114
Ureterligatur	192 ± 34	333 ± 65	765 ± 76	394 ± 99
Evipannarkose				
Scheinoperation	349 ± 96	647 ± 603	628 ± 75	780 ± 152
Ureterligatur	588 ± 607	290 ± 54	561 ± 227	686 ± 186

Tabelle 9: Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes der Nieren

Der Gesamtkohlenhydratgehalt der Nieren (µg/ml Rohextrakt) wurde modifiziert nach Montgomery wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	1,18 ± 0,49	0,62 ± 0,14	1,00 ± 0,38	0,36 ± 0,20
Binephrektomie	0,86 ± 0,11	0,94 ± 0,16	0,64 ± 0,20	1,17 ± 0,22
Ureterligatur	0,50 ± 0,30	2,06 ± 1,00	1,02 ± 0,05	2,39 ± 1,11
Evipannarkose				
Scheinoperation	0,68 ± 0,74	0,51 ± 0,69	0,73 ± 0,24	0,20 ± 0,12
Binephrektomie	0,84 ± 0,74	0,12 ± 0,14	0,36 ± 0,07	0,58 ± 0,36
Ureterligatur	1,06 ± 0,76	0,51 ± 0,32	0,19 ± 0,20	0,42 ± 0,06

Tabelle 10: Verhalten des Glykogens im Muskel

Der Glykogengehalt der Skelettmuskulatur (µg/mg Protein) wurde modifiziert nach Montgomery wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	0,49 ± 0,93	0,90 ± 0,89	9,67 ± 0,11	12,97 ± 1,18
Binephrektomie	0,13 ± 0,07	1,28 ± 0,92	8,00 ± 1,05	6,82 ± 6,97
Ureterligatur	0,17 ± 0,02	9,31 ± 0,75	21,6 ± 27,3	12,40 ± 5,98
Evipannarkose				
Scheinoperation	2,05 ± 2,43	1,69 ± 2,40	12,8 ± 6,56	17,8 ± 14,90
Binephrektomie	0,32 ± 0,09	0,22 ± 0,21	4,34 ± 1,76	6,29 ± 8,39
Ureterligatur	0,32 ± 0,23	2,67 ± 3,84	2,91 ± 1,84	19,6 ± 6,62

Tabelle 11: Verhalten des Glykogens in der Leber

Der Glykogengehalt der Leber (µg/mg Protein) wurde modifiziert nach Montgomery wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	0,39 ± 0,19	0,77 ± 0,22	1,37 ± 0,51	0,82 ± 0,20
Ureterligatur	0,28 ± 0,15	0,50 ± 0,13	0,99 ± 0,30	2,35 ± 0,72
Evipannarkose				
Scheinoperation	0,67 ± 0,08	0,13 ± 0,02	0,59 ± 0,20	0,73 ± 0,28
Ureterligatur	0,93 ± 0,87	0,55 ± 0,09	0,66 ± 0,27	1,77 ± 0,82

Tabelle 12: Verhalten des Glykogens in der Niere

Der Glykogengehalt der Nieren (µg/mg Protein) wurde modifiziert nach Montgomery wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	4,51 ± 1,71	5,33 ± 2,99	12,70 ± 1,90	0,10 ± 0,05
Binephrektomie	3,25 ± 1,06	6,76 ± 2,41	23,30 ± 1,59	0,58 ± 0,32
Ureterligatur	9,43 ± 3,38	11,9 ± 3,26	15,00 ± 1,23	0,20 ± 0,10
Evipannarkose				
Scheinoperation	7,09 ± 1,60	7,99 ± 5,54	5,69 ± 0,32	5,90 ± 1,69
Binephrektomie	12,30 ± 2,23	8,99 ± 4,79	3,05 ± 0,43	4,04 ± 0,78
Ureterligatur	10,40 ± 2,58	9,57 ± 2,78	2,13 ± 0,85	4,73 ± 0,16

Tabelle 13: Verhalten der Glykogen-Synthetase I im Muskel.

Die spezifische Aktivität der Glykogen-Synthetase I (nmol x min^{-1} x mg^{-1}) wurde nach Thomas et al. wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	0,79 ± 0,20	0,57 ± 0,12	0,35 ± 0,17	0,03 ± 0,02
Binephrektomie	0,25 ± 0,02	0,26 ± 0,10	0,85 ± 0,13	0,10 ± 0,10
Ureterligatur	0,23 ± 0,08	0,29 ± 0,04	1,03 ± 0,02	0,13 ± 0,04
Evipannarkose				
Scheinoperation	0,35 ± 0,16	0,61 ± 0,13	1,11 ± 0,56	0,37 ± 0,17
Binephrektomie	0,33 ± 0,06	0,71 ± 0,28	0,69 ± 0,11	0,53 ± 0,22
Ureterligatur	1,02 ± 0,21	0,75 ± 0,21	0,52 ± 0,06	0,47 ± 0,13

Tabelle 14: Verhalten der Glykogen-Synthetase I in der Leber

Die spezifische Aktivität der Glykogen-Synthetase I (nmol x min^{-1} x mg^{-1}) wurde nach Thomas et al. wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	Stunden nach Operation			
	12	28	44	60
Äthernarkose				
Scheinoperation	0,33 ± 0,05	0,34 ± 0,06	0,04 ± 0,02	0,01 ± 0,01
Ureterligatur	0,11 ± 0,01	0,21 ± 0,08	0,52 ± 0,05	0,30 ± 0,16
Evipannarkose				
Scheinoperation	0,20 ± 0,05	0,55 ± 0,14	0,37 ± 0,26	0,21 ± 0,10
Ureterligatur	0,38 ± 0,24	0,93 ± 0,45	0,19 ± 0,06	0,20 ± 0,11

Tabelle 15: Verhalten der Glykogen-Synthetase I in der Niere

Die spezifische Aktivität der Glykogen-Synthetase (nmol x min^{-1} x mg^{-1}) wurde nach Thomas et al. wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

4. Ergebnisse

Verhalten des Blutzuckers

Die Blutzuckerwerte der Isoleucin gefütterten Ratten unter Verwendung von Äther bzw. Evipan als Narkotikum sind in Tab. 1 wiedergegeben. Während der ersten 44 Stunden nach Scheinoperation, Ureterligatur oder bilateraler Nephrektomie kommt es sowohl unter Äther- als auch unter Evipannarkose zukeiner sicheren Beeinflussung des Blutzuckers, lediglich 60 Stunden nach Nephrektomie bzw. Ureterligatur kommt es unter Verwendung von Äther als Narkotiku, zu einem Anstieg des Blutzuckers auf 129 bzw. 212 mg/dl im Mittel. Die Vergleichswerte der mit Evipan narkotisierten Tiere liegen deutlich niedriger.

Verhalten des Harnstoff-N

Die Harnstoff-N Werte sind der Tab. 2 zu entnehmen. Bei den mit Äther bzw. Evipan narkotisierten scheinoperierten Tieren liegt der Harnstoff-N im Mittel zwischen 14,9 und 23,1 mg/dl ohne sicheren Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Nach Binephrektomie und Ureterligatur kommt es bei den mit Äther narkotisierten Ratten innerhalb der 60-stündigen Versuchsdauer zu einem drastischen Harnstoff-N-Anstieg auf maximal 482,5 mg/dl bzw. 502,5 mg/dl im Mittel, wobei diese Werte hochsignifikant über den mit Evipan narkotisierten Vergleichsratten liegen (307,1 mg/dl nach Binephrektomie und 298,9 mg/dl nach Ureterligatur).

Das Verhalten der Plasmanatrium- und -kaliumkonzentration sowie des Blut-pH-Wertes sind in Tab. 3 dargestellt. Während sich die Natriumwerte scheinoperierter, ureterligierter und binephrektomierter Ratten in sämtlichen untersuchten Gruppen nicht signifikant unterscheiden, kommt es nach Binephrektomie und Ureterligatur bis zur 60. Stunde zu einem kontinuierlichen Anstieg des Serum-Kaliums. Dabei sind die Werte

unter Äthernarkose 60 Stunden nach Binephrektomie mit 9,45 bzw. nach Ureterligatur mit 10,8 mmol/l am höchsten. Bei Blut-pH-Werten zwischen 7,20 und 7,29 in den 6 Gruppen 12 Stunden nach dem operativen Eingriff kommt es mit zunehmender Urämiedauer zu stärker azidotischen Blut-pH-Werten, wobei die äthernarkotisierten Tiere 60 Stunden nach Binephrektomie bzw. Ureterligatur mit einem Blut-pH von 7,06 stärker azidotisch sind als die evipannarkotisierten Vergleichstiere (Blut-pH 7,17 bzw. 7,16).

Verhalten des Muskelproteins

Die Muskelproteinkonzentrationen sind in Tab. 4 abgebildet. Bei den äthernarkotisierten scheinoperierten Kontrollratten finden wir 12 Stunden nach dem operativen Eingriff einen Wert von 26,4 mg/ml, nach 28 Std. hat sich die Muskelproteinkonzentration auf 17,2 mg/ml Rohextrakt und nach 44 Stunden auf 13,5 mg/ml verringert. 60 Std. nach Scheinoperation haben wir einen Wert von 21,6 mg/ml ermittelt. Nach bilateraler Nephrektomie liegen die Vergleichswerte in den hier untersuchten Zeitabschnitten deutlich niedriger, wiederum kommt es zur 60. Stunde nach Operation zu einem Anstieg des Muskelproteins. Noch niedriger liegen die Muskelproteinkonzentrationen bei ureterligierten Ratten: Hier kommt es zu einer Abnahme der Proteinkonzentration von 19,6 mg/ml auf 7,2 mg/ml 40 Std. post operationem, während es nach 60 Std. wiederum zu einem geringen Anstieg auf 10,8 mg/ml kommt.

Vergleicht man die Proteinwerte im Skelettmuskel evipannarkotisierter Ratten, so ergeben sich 12, 44, und 60 Stunden nach Scheinoperation konstante Muskelproteinkonzentrationen um 19 mg/ml, lediglich der 28 Stundenwert liegt mit 24,9 mg/ml etwas höher. Nach bilateraler Nephrektomie sehen wir ebenfalls konstante Muskelproteinkonzentrationen, wobei die Werte zwischen 16 und 21 mg/ml schwanken. Ureterligierte Vergleichstiere verhalten sich ähnlich: Bei 21,4 mg Protein/ml Muskelrohextrakt 12 Stunden nach dem Eingriff lassen sich nach 60 Std. noch 16,4 mg/ml nachweisen.

Verhalten des Leberproteins

Die Leberproteinkonzentrationen sind der Tab. 5 zu entnehmen: Bei den mit Äther narkotisierten scheinoperierten Ratten sehen wir 12 und 28 Stunden post operationem mit 63,2 und 61,4 mg/ml Rohextrakt einen konstanten Leberproteingehalt. Der Mittelwert erhöht sich nach 44 Stunden auf 67,6 und nach 60 Stunden auf 73,8 mg/ml. Dagegen zeigt der Leberproteingehalt bilateral nephrektomierter Ratten ein umgekehrtes Verhalten: Beträgt 12 Stunden nach dem Eingriff die Proteinkonzentration noch 77,6 mg/ml, so kommt es nach 28 Stunden bereits zu einer Abnahme auf 42,5 und nach 44 Stunden auf 28,7 mg Protein/ml Rohextrakt, wobei sich 60 Stunden nach Binephrektomie mit 29,0 mg/ml Rohextrakt ein dem 44 Stunden-Wert gleicher Mittelwert bestimmen läßt. Ureterligierte, äthernarkotisierte Ratten verhalten sich bezüglich ihrer Leberproteinkonzentration nahezu identisch: Ihr Proteingehalt geht von 64,0 mg/ml auf minimal 27,7 mg/ml zurück.

Unter Evipannarkose beträgt der Leberproteingehalt 12 Stunden nach Scheinoperation 54,0 mg/ml Rohextrakt und steigt nach geringer Abnahme auf 48,8 mg/ml auf 57,0 bzw. 62,7 mg/ml 44 und 60 Stunden nach operativem Eingriff. Die Leberproteinwerte binephrektomierter Ratten liegen dagegen deutlich höher: 65 mg/ml nach 12 und 28 Stunden, 95,4 und 97,1 mg/ml nach 44 bzw. 60 Stunden. Nach Ureterligatur werden Proteinkonzentrationen zwischen 60,8 und 70,3 mg/ml gemessen, lediglich der 28-Stundenwert liegt mit 43,0 mg Protein/ml Rohextrakt deutlich niedriger.

Verhalten des Nierenproteingehaltes

Tab. 6 zeigt die Proteinkonzentration der Nieren: Bei äthernarkotisierten scheinoperierten Ratten kommt es zu einem geringen Rückgang von 33,6 auf 25,4 mg/ml 60 Stunden nach dem Eingriff. Dagegen zeigen die ureterligierten Tiere nach 12 Stunden eine Proteinkonzentration von 22,1 mg/ml mit kontinuierlichem Abfall auf 8,7 mg/ml Rohextrakt nach 60 Stunden.

Vergleichbare Daten sind bei den evipannarkotisierten scheinoperierten Tieren erhebbar, wiederum kommt es bei einer Proteinkonzentration von 31,7 mg/ml nach 12 Stunden zu einem Rückgang auf 25,6 mg/ml nach 60 Stunden. Im Gegensatz zu den Befunden bei äthernarkotisierten Tieren bleibt die Proteinkonzentration der Nieren evipannarkotisierter Tiere mit Proteinkonzentrationen von 17,7 mg/ml nach 12 Stunden über einen Anstieg auf etwa 30 mg/ml (nach 28 und 44 Stunden) mit 22,2 mg/ml nach 60 Stunden konstant.

Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes im Skelettmuskel

Der Gesamtkohlenhydratgehalt des Muskels ist in Tabelle 7 wiedergegeben. 12 Stunden nach Scheinoperation beträgt der Mittelwert bei den mit Äther narkotisierten Tieren 391 µg/ml Rohextrakt. Dieser Wert bleibt mit 458 µg/ml nach 28 Stunden und mit 271 µg/ml nach 44 Stunden weitgehend konstant. Nach 60 Stunden kommt es zu einem Anstieg auf 897 µg/ml Rohextrakt. Die Vergleichswerte für binephrektomierte Tiere liegen durchwegs höher (zwischen 619 und 954 µg/ml), lediglich der 60-Stundenwert ist mit 643 µg/ml niedriger. Die Vergleichswerte ureterligierter Tiere liegen in den ersten 44 Stunden konstant um 700 µg/ml.

Scheinoperierte, evipannarkotisierte Ratten zeigen im Vergleich zu Tieren mit Äthernarkose einen deutlich erhöhten Muskelkohlenhydratgehalt: Hier betragen die Werte zwischen 837 µg und 1165 µg/ml. Auch bei den binephrektomierten Tieren liegen die unter Evipannarkose gewonnenen Werte über den unter Äthernarkose ermittelten Daten: 877 µg/ml und 1129 µg/ml. Der Gesamtkohlenhydratgehalt ureterligierter, evipannarkotisierter Ratten unterscheidet sich dagegen nicht sicher von den unter Äthernarkose erhaltenen Daten.

Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes in der Leber

Die errechneten Konzentrationen sind in der Tab. 8 wiedergegeben. Äthernarkotisierte Ratten zeigen 12 Stunden nach Scheinoperation eine Gesamtkohlenhydratkonzentration von 321 µg/ml Rohextrakt.

Mit zunehmender Versuchsdauer kommt es zu einem deutlichen Anstieg auf 1696 µg/ml. Der Maximalwert ist in 40 Stunden post operationem mit 4743 µg/ml erreicht und bleibt mit 4323 µg/ml auch 60 Stunden nach Scheinoperation praktisch konstant. Nach bilateraler Nephrektomie finden wir 12 Stunden post operationem einen Gesamtkohlenhydratgehalt von 670 µg/ml, dieser Wert erhöht sich nach 28 Stunden auf 1704 µg/ml und nach 40 Stunden auf 1772 µg/ml, während es nach 60 Stunden zu einem leichten Rückgang auf 1370 µg/ml kommt. 12 Stunden nach Ureterligatur liegt der Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber unter Äthernarkose bei 630 µg/ml, nach 28 Stunden kommt es zu einem Anstieg auf 2760 µg/ml und nach 44 Stunden auf 3238 µg/ml. 60 Stunden nach Ureterligatur läßt sich ein Abfall auf 2148 µg/ml beobachten.

Im Vergleich dazu zeigen evipannarkotisierte Tiere bereits 12 Stunden nach Scheinoperation einen Lebergesamtkohlenhydratgehalt von 1661 µg/ml, dieser Wert erhöht sich weiter auf 3313 µg/ml nach 44 Stunden und auf 4151 µg/ml nach 60 Stunden. Nach bilateraler Nephrektomie liegen die Vergleichswerte eingangs niedriger: 684 µg/ml nach 12 Stunden. Dann jedoch kommt es zu einem raschen Anstieg auf 2187 µg/ml (28 Stundenwert) bis zu einem Wert von 4208 µg/ml 60 Stunden nach Binephrektomie. Ureterligierte, evipannarkotisierte Ratten zeigen 12 Stunden post operationem einen Gesamtkohlenhydratgehalt von 1005 µg/ml, dieser Wert erhöht sich kontinuierlich über 1644 µg/ml nach 44 Stunden auf 2088 µg/ml nach 60 Stunden.

Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes der Nieren

Unter Äthernarkose wurde ein Gesamtkohlenhydratgehalt der Nieren (siehe Tab. 9) um 250 µg/ml Rohextrakt ermittelt, lediglich der 44 Stundenwert liegt mit 942 µg/ml deutlich höher. Ein vergleichbares Verhalten mit einem Maximalwert von 765 µg/ml nach 44 Stunden zeigen auch äthernarkotisierte, ureterligierte Ratten. Unter Evipannarkose liegen die Vergleichswerte sowohl für scheinoperierte wie auch für ureterligierte Ratten wiederum signifikant höher.

Verhalten des Glykogens im Skelettmuskel

Das Verhalten des Muskelglykogengehaltes ist in Tab. 10 wiedergegeben. Während unter Äthernarkose nach Scheinoperation ein kontinuierlicher Abfall von 1.18 auf 0,36 µg Glykogen/mg Protein zu beobachten ist, kommt es nach Ureterligatur umgekehrt zu einem Anstieg von 0,50 auf 2,39 µg/mg. Nach Binephrektomie bleibt der Muskelglykogengehalt über den untersuchten Zeitraum konstant.
Niedriger liegt der Muskelglykogengehalt von allen untersuchten Gruppen bei den evipannarkotisierten Tieren. Außerdem zeigt sich ein Konzentrationsabfall von der 12. zur 60. Stunde: Nach Scheinoperation von 0,68 auf 0,20 µg/mg, nach Binephrektomie von 0,84 auf 0,58 µg/mg und nach Ureterligatur von 1,06 auf 0,42 ug Glykogen/mg Protein.

Verhalten des Glykogens in der Leber

Das Verhalten des Leberglykogengehaltes zeigt die Tab. 11. Nach Scheinoperation erhöht sich von der 12. bis zur 60. Stunde bei äthernatkotisierten Tieren der Leberglykogengehalt von 0,49 auf 12,97 µg/mg Protein. Ein Anstieg findet sich nach Binephrektomie oder Ureterligatur nur bis zur 44. Stunde. Danach gehen die Leberglykogenkonzentrationen wieder zurück.
Unterschiedlich verhält sich das Leberglykogen bei evipannarkotisierten Tieren. Hier läßt sich bei allen untersuchten Gruppen ein Anstieg der Glykogenwerte nachweisen: Nach Scheinoperation von 2,05 auf 17,8 µg/mg, nach Binephrektomie von 0,32 auf 6,29 µg/mg und nach Ureterligatur von 0,32 auf 19,6 µg/mg Protein.

Verhalten des Glykogens in der Niere

Die Glykogenkonzentrationen in der Niere (vergl. Tab. 12) unterscheiden sich zwischen äther- und evipannarkotisierten Tieren nur unwesentlich, doch liegen 60 Stunden nach dem operativen Eingriff die Glykogenwerte nach Ureterligatur deutlich höher als nach Scheinoperation (Äthernarkose: 0,82 bzw. 2,35 µg Glykogen/mg Protein, Evipannarkose: 0,73 bzw. 1,77 µg/mg).

Verhalten der Glykogen-Synthetase im Skelettmuskel

Die spezifischen Aktivitäten der aktiven I-Form der Glykogen-Synthetase im Skelettmuskel sind in Tab. 13 dargestellt. Unter Äthernarkose erhöht sich die spezifische Aktivität in allen untersuchten Gruppen von der 12. bis zur 44. Stunde nach Versuchsbeginn von 4,51 auf 12,70 (Scheinoperation) bzw. von 3,25 auf 23,30 (Binephrektomie) bzw. von 9,43 auf 15,00 µMol x min^{-1} x mg^{-1} (Ureterligatur). Bis zur 60. Stunde kommt es jedoch zu einem dramatischen Abfall der Enzymaktivitäten (0,10 bzw. 0,58 bzw. 0,20 µMol x min^{-1} x mg^{-1}), ein Effekt, der bei den evipannarkotisierten Tieren ausbleibt. Hier betragen die 60 Stunden-Vergleichswerte 5,90 (Scheinoperation) 4,04 (Binephrektomie) und 4,73 µMol x min^{-1} x mg^{-1} (Ureterligatur).

Verhalten der Glykogen-Synthetase I in der Leber

Vergleichbar den am Skelettmuskel gewonnenen Daten finden wir auch in der Leber (vergl. Tab. 14) einen deutlichen Abfall der spezifischen Aktivitäten der Glykogensynthetase I 60 Stunden nach dem operativen Eingriff bei allen drei Gruppen unter Äthernarkose. Wiederum liegen die Werte mit 0,03 bzw. 0,10 bzw. 0,13 deutlich niedriger als die Vergleichsergebnisse der evipannarkotisierten Vergleichsratten: 0,37 (Scheinoperation), o,53 (Binephrektomie) und 0,47 µMol x min^{-1} x mg^{-1} (Ureterligatur). Die übrigen spezifischen Aktivitäten liegen in allen untersuchten Gruppen in vergleichbarer Größenanordnung.

Verhalten der Glykogen-Synthetase I in der Niere

Die spezifischen Aktivitäten der aktiven I-Form der Glykogen-Synthetase liegen bei den evipannarkotisierten scheinoperierten und ureterligierten Ratten in vergleichbarer Größenordnung. Unter Äthernarkose ist auffällig, daß die Werte 44 und 60 Stunden nach Scheinoperation mit 0,04 bzw. 0,01 µMol x min^{-1} x mg^{-1} erheblich niedriger als nach Ureterligatur (0,52 bzw. 0,30 µMol x min^{-1} x mg^{-1}) bestimmt wurden.

5. Diskussion

12 Stunden nach Verfütterung einer proteinarmen, hochkalorischen Diät in Kombination mit einer zusätzlichen hochdosierten Gabe von Isoleucin im 8-stündlichen Fütterungsintervall liegen die Muskelproteinkonzentrationen sowohl bei scheinoperierten Ratten unter Äthernarkose als auch bei scheinoperierten, binephrektomierten und ureterlegierten Ratten unter Hexobarbitalnarkose in vergleichbarer Größenordnung (18,1 ± 2,4 bis 26,4 ± 9,6 mg Protein/ml Rohextrakt). Deutlich geringere Muskelproteinkonzentrationen haben wir dagegen für den Zeitraum 28 Stunden nach Binephrektomie und Ureterligatur unter Äthernarkose ermittelt. Die Proteinkonzentration liegt im Muskel unter zusätzlicher Isoleucingabe höher als nach alleiniger Applikation der proteinarmen Diät, jedoch deutlich niedriger als unter vergleichbarer Leucin-Supplementierung (28). Vergleichbare Veränderungen ergeben sich auch für den Leberproteingehalt unter Äther-Narkose und Isoleucin-Substitution nach Binephrektomie und Ureterligatur. Hier kommt es zu einem Rückgang der Proteinkonzentration von 77,6 ± 12,0 mg Protein/ml Rohextrakt bzw. 64,0 ± 12,5 mg/ml auf 29,4 ± 9,0 bzw. 30,9 ± 5,1 mg/ml, ein Effekt, der unter Hexobarbital-Narkose wiederum ausbleibt. Hier liegen die Proteinkonzentrationen nach Scheinoperation in der gleichen Größenordnung wie nach Verfütterung der proteinarmen, hochkalorischen Diät allein (28), wodurch wiederum bestätigt wird, daß die verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin vorwiegend extrahepatisch oxydiert werden (29,30,31,32). Auch in der Niere läßt sich unter Äther-Narkose ein ähnliches Verhalten des Proteingehaltes demonstrieren. Während nach Scheinoperation der Proteingehalt von der 12. bis 60. Stunde nach dem operativen Eingriff von 33,6 ± 7,0 mg/ml auf 25,4 ± 2,8 mg/ml nur gering zurückgeht, erniedrigt sich die Proteinkonzentration nach Ureterligatur von 22,1 ± 3,8 auf 8,7 ± 2,8 mg/ml. Ein derartiges Phänomen läßt sich bei Hexobarbital-Narkose nicht reproduzieren (Tabelle 6).

Die Interpretation des unter Äthernarkose beobachteten Proteinkatabolismus in Muskel, Leber und Nieren bei akut urämischen Ratten ist schwierig. Denkbar wäre ein direkter oder indirekter Zusammenhang mit dem durch Äther-Narkose erheblich mehr als durch Hexobarbital-Narkose aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Pettinger et al (24) fanden einen ca. 10-fach höheren Anstieg der Serum-Renin-

Aktivität unter 15-minütiger Diäthyl-Äther-Narkose (20 %) im Vergleich zu einer Narkotisierung der Ratten mit Pentobarbital (30 mg/kg). Bislang ist ein direkter proteinkataboler Effekt des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht beschrieben. Unter Äther-Narkose könnte der Proteinkatabolismus auch durch freigesetzte katabole Hormone wie Cortisol, Catecholamine und Glukagon bedingt sein. Renin ist eine Protease mit einem Molekulargewicht von 45000 Dalton. Im Blut spaltet es aus einem $Alpha_2$-Globulin das inaktive Dekapeptid Angiotensin I ab, das durch ein weiteres proteolytisches Enzym (converting enzyme) in das Oktapeptid Angiotensin II überführt wird. Renin hat eine Halbwertszeit im Blut von ca. 30 Minuten. Man könnte also spekulieren, daß die Protease Renin nach maximaler Aktivierung unter Äther-Narkose an dem beobachteten Proteinkatabolismus beteiligt ist. Für die proteinkatabole Wirkung der Äther-Narkose spricht auch die 60 Stunden nach Binephrektomie bzw. Ureterligatur gemessene höhere Plasma-Kalium-Konzentration von 9,45 $\pm$ 0,5 bzw. 10,8 $\pm$ 1,6 mmol/l im Vergleich zu 8,28 $\pm$ 1,0 bzw. 8,60 $\pm$ 1,2 mmol/l unter Hexobarbital-Narkose. Ferner fanden wir unter Äther-Narkose einen Anstieg des Harnstoff-N 60 Stunden nach Binephrektomie bzw. Ureterligatur auf 482,5 $\pm$ 34,6 bzw. 502,5 $\pm$ 55,3 mg/dl im Gegensatz zu 307,1 $\pm$ 24,2 bzw. 298,9 $\pm$ 29,3 mg/dl unter Hexobarbital-Narkose. Da die Ratten 60 Stunden nach Binephrektomie bzw. Ureterligatur unter Äther-Narkose deutlich mehr azidotisch waren (pH 7,06 $\pm$ 0,05 bzw. 7,06 $\pm$ 0,05) als unter Hexobarbital-Narkose (pH 7,17 $\pm$ 0,03 bzw. 7,16 $\pm$ 0,04) bleibt zunächst die Frage offen, ob die metabolische Azidose primär Ursache des Proteinkatabolismus unter Äther-Narkose ist oder ein Renin-Angiotensin-Aldosteron-vermitteltes Phänomen darstellt. Aldosteron, über die Narkotika-induzierte Renin-Aktivierung freigesetzt, steigert in der Niere die Natriumreabsorption im proximalen und im distalen Tubulus. Gleichzeitig steigert es die Sekretion von K^+, H^+ und NH_4^+. Bis zum Eintritt der Aldosteronwirkung vergeht eine Latenzzeit von ca. einer Stunde. Wir fanden 12 Stunden nach dem operativen Eingriff in allen untersuchten Gruppen unabhängig von der Art der Narkose eine Hypernatriämie mit Werten zwischen 167,4 $\pm$ 3,4 und 161,8 $\pm$ 3,9 mmol/l.

Gleichzeitig waren nach Scheinoperation sowohl unter Äther- als auch Hexobarbital-Narkose die Plasma-Kalium-Werte mit 3,9 ± 0,2 bzw. 4,o8 ± 0,4 mmol/l im unteren Normbereich. Mit zunehmender Versuchsdauer kam es in allen Gruppen zu einem z.T. deutlichen Rückgang der Plasma-Natrium-Werte.

Die Applikation hoher Isoleucin-Dosen blieb ohne Effekt auf die Blutglukosewerte in allen untersuchten Gruppen, unabhängig von der verwendeten Narkose (Tab.1).Im Vergleich dazu kommt es unter Leucin-Verfütterung nach Binephrektomie zu einem kontinuierlichen Anstieg der Blutglukosewerte auf maximal 155 mg/dl 60 Stunden nach dem operativen Eingriff (28). Ureterligierte Tiere zeigen unter Ketoleucin-Substitution dagegen nach 60-stündiger Versuchsdauer einen Abfall der Blutglukosewerte auf 79 mg/dl (28). Scheinoperierte Tiere unter Leucin-Substitution tendieren ebenfalls zu hypoglykämischen Werten. Erhöhte Plasma-Insulin- und erniedrigte Blutglukose-Werte nach Leucingabe sind beschrieben (12). Ob Isoleucin, vergleichbar der Wirkung von Leucin, die Insulinsekretion zu stimulieren vermag, ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Dennoch dürfte ein solcher Mechanismus für die unter Isoleucin-Gabe bei akuter Urämie im Normbereich liegenden Blutglukosewerte von untergeordneter Bedeutung sein, da selbst die Applikation von Leucin, möglicherweise durch eine zunehmende Insulin-Resistenz bedingt, 60 Stunden nach Binephrektomie eher zu hyperglykämischen Werten führt (28). Hyperglykämische Blutglukosewerte sind bei urämischen Patienten und auch bei experimentell induzierter akuter Urämie die Regel und sind von einer Vielzahl von Untersuchern sowohl mit enzymatischen als auch mit reduzierenden Nachweismethoden mitgeteilt (33-43). 12 Stunden nach dem operativen Streß kommt es in der Leber aller untersuchten Ratten zu einem drastischen Abfall der Glykogenkonzentrationen (0,13 - 2,05 ng/mg Protein). Dabei liegen die Werte der unter Hexobarbitalnarkose über den mit Äther narkotisierten Vergleichstieren (Tab. 11). Mit zunehmender Versuchsdauer erhöht sich der Leberglykogengehalt, die niedrigsten Werte haben wir nach Binephrektomie ermittelt. Offensichtlich führt die durch die Narkose und Operation induzierte Freisetzung kataboler Hormone zu der beobachteten rapiden Glykogenolyse, die unter den

angegebenen Versuchsbedingungen über eine gleichzeitige Stimulierung der Glukoneogenese nur teilweise kompensiert werden kann. Deutlich höhere Leberglykogenkonzentrationen sind unter Substitution essentieller Aminosäuren und deren Keto- bzw. Hydroxyanaloga nach Walser mitgeteilt (44).
In der Skelettmuskulatur haben wir bei allen Versuchstieren stark erniedrigte Glykogenkonzentrationen bestimmt (Tab. 10). Gerade an diesem Organ wird deutlich, daß es sich bei Isoleucin im Gegensatz zu Serin (43) nicht um eine glukoplastische Aminosäure handelt. Darüber hinaus führt der operative Stress - wohl über eine Aktivierung des adrenergen Systems - zu einer besonders ausgeprägten Glykogenolyse mit Inhibierung der Glykogensynthese (44). Unter hochdosierter Isoleucingabe erhöht sich zwar bei den Äther-narkotisierten Ratten von der 12. bis zur 44. Stunde nach dem operativen Eingriff die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase (von 3,25 $\pm$ 1,06 auf maximal 23,30 $\pm$ 1,59 nmol x min^{-1} x mg^{-1}), bis zur 60. Stunde ist jedoch die spezifische Aktivität des Enzyms erheblich zurückgegangen (Werte zwischen 0,10 $\pm$ 0,05 und 0,58 $\pm$ 0,32 nmol x min^{-1} x mg^{-1}). Bei den urämischen Tieren könnten Hyperkaliämie und Azidose Ursache für die beschriebene Inhibierung der Glykogensynthetase nach 60-stündiger Versuchsdauer darstellen. Dagegen sricht jedoch, daß gerade nach Scheinoperation die spezifische Aktivität am niedrigsten ermittelt worden ist. Offenbar führt unter Äthernarkose die maximale Aktivierung kataboler Hormone bei fehlenden glukoplastischen Substraten zu einer Erschöpfung der Glukoneogenese. Unter Hexobarbitalnarkose liegen dagegen nach 60 Stunden Versuchsdauer die Glykogensynthetase-Werte mehr als 10-fach höher.

6. Zusammenfassung

An scheinoperierten, binephrektomierten und ureterligierten Ratten wurde der Einfluß einer hochkalorischen, proteinarmen Diät (ca. 40 kcal/kg) in Kombination mit einer hochdosierten Gabe von Isoleucin (ca.1 g/kg/25 h) auf den Protein- und Glykogenstoffwechsel der Leber, der Skelettmuskulatur und der Nieren 12, 28, 44 und 60 Stunden nach dem operativen Eingriff untersucht. Im Plasma wurden die Werte für Glukose, Harnstoff-N, Natrium, Kalium und pH analysiert. Verglichen wurden diese Parameter bei Tieren unter Hexobarbital- und Äthernarkose. Dabei wurden folgende Ergebnisse erarbeitet:

Unter Äthernarkose kommt es 28, 44 und 60 Stunden nach Binephrektomie und/oder Ureterligatur zu einer deutlichen Abnahme des Muskel-, Leber- und Nierenproteingehaltes, ein Effekt, der bei scheinoperierten Tieren ebenso ausbleibt wie bei binephrektomierten und ureterligierten Ratten unter Hexobarbitalnarkose. Parallel mit diesem Äther-induzierten Proteinkatabolismus geht bei diesen Versuchsgruppen eine ausgeprägtere Hyperkaliämie, eine Zunahme der metabolischen Azidose und ein stärkerer Anstieg des Harnstoff-N. 12 Stunden nach dem operativen Eingriff zeigt sich in allen untersuchten Gruppen eine Hypernatriämie mit weitgehender Normalisierung im Verlaufe der weiteren Versuchsdauer.

Unter Äthernarkose kommt es in der Leber nach Scheinoperation zu einem kontinuierlichen Anstieg der Glykogenkonzentration von 0,49 µg/mg Protein nach 12 Stunden auf 13 µg/mg nach 60 Stunden. Vergleichbare Werte lassen sich auch nach Ureterligatur gewinnen, während die Glykogenkonzentration nach Binephrektomie deutlich niedriger liegt (60 Stunden-Wert 6,8 µg/mg Protein). Unter Hexobarbital-Narkose verhalten sich die Glykogenwerte vergleichbar wie unter Äthernarkose beschrieben. Die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase liegt in allen Versuchsgruppen etwa gleich, lediglich

60 Stunden nach Äthernarkose kommt es sowohl nach Scheinoperation als auch nach Binephrektomie oder Ureterligatur zu einem deutlichen Abfall der spezifischen Aktivität des Enzyms. Dieses Verhalten ist ganz besonders im Skelettmuskel ausgeprägt, wo die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase unter Äthernarkose zwischen der 44. und 60. Stunde nach dem operativen Eingriff bei den scheinoperierten Tieren von 12,7 auf 0,10, bei den binephrektomierten Ratten von 23,3 auf 0,58 und nach Ureterligatur von 15,0 auf 0,20 nmol/ x m^{-1} x mg^{-1} zurückgeht. Dagegen liegen die spezifischen Aktivitäten für die 60 Stunden-Vergleichswerte unter Evipan-Narkose bei 5,90 bzw. 4,o4 bzw. 4,73 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. In der Niere übersteigt die Glykogenkonzentration 60 Stunden nach Ureterligatur sowohl unter Äther- als auch Evipan-Narkose deutlich den Vergleichswert scheinoperierter Ratten. Der Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber steigt nach operativem Trauma bis zu 14-fach an, wobei der Anstieg unter Äthernarkose nach Binephrektomie am schwächsten ausgeprägt ist. Wesentliche Veränderungen der Gesamtkohlenhydratgehalte in Muskulatur und Nieren lassen sich nicht beobachten. Die Blutglukosekonzentration bleibt in allen untersuchten Gruppen unbeeinflußt.

7. Literaturangabe

1. Siebert H.G.:
Akutes Nierenversagen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart: 1-2, 1979

2. Kopple J.D., Swendseid M.E.:
Amino acid and keto acid diets for therapy in renal failure.
Nephron 18: 1-12, 1977

3. Giordano C., De Santo N.G., Senatore R.:
Effects of catabolic stress in acute and chronic renal failure.
Am. J. Clin. Nutr. 31: 1561-1571, 1978

4. Giordano C., De Pascale C., De Santo N.G., Fürst P., Stangherlin P., Esposito R.:
Use of different sources of nitrogen in uremia.
Arch. Intern. Med. 126: 787-789, 1970

5. Stanley J.D., Steiger E., Long J.M.:
Renal failure in surgical patients. Treatment with intravenous essential amino acids and hypertonic glucose.
Surgery 68: 18o-186, 1970

6. Holliday M.A., Chantler C., Mac Donnell R., Keitges J.:
Effect of uremia on nutrionally-induced variations in protein metabolism.
Kidney Int. 11: 236-245, 1977

7. Fröhlich J., Schölmerich J., Hoppe-Seyler G., Maier K.P., Talke H., Schollmeyer P., Gerok W.:
The effect of acute uremia on gluconeogenesis in isolated perfused rat livers.
Eur. J. Clin. Invest. 4: 453-458, 1974

8. Bilbrey G.L., Falcona G.R., White M.G., Knoche J.P.:
Hyperglucagonemia of renal failure.
J. Vlin. Invest. 53: 841-847, 1974

9. De Fronzo R.A., Andres R., Edgar P., Walker W.G.:
Carbohydrate metabolism in uremia: a review.
Medicine 52: 469-481, 1973

10. De Fronzo R.A., Tobin J.D., Rowe J.W., Andres R.:
Glucose intolerance in uremia.
J. Clin. Invest. 62: 425-435, 1978

11. Hörl W.H., Sperling J., Heidland A.:
Enhanced glycogen turnover in skeletal muscle of uremic rats - Cause of uncontrolled actinomyosin ATPase ?
Am. J. Clin. Nutr. 31: 1861 - 1864, 1978

12. Exton J.H.:
Gluconeogenesis.
Metabolism 21: 945-990, 1972

13. Dzurik R.:
The pathophysiology of carbohydrate metabolism.
Publishing House of the Slovac Academy of Sciences,
Bratislava, 1973

14. Dzurik R., Niederland T.R., Carnacik P.:
Carbohydrate metabolism by rat liver sclices incubated
in serum obtained from uremic patients.
Clin. Sci. 37: 4o9-414, 1969

15. Mortimore G.E., Mondon C.E.:
Inhibition of proteolysis by insulin in perfused rat
liver.
Fed. Proc. (Abstract) 27: 495, 1968

16. Miller L.L.:
The role of the liver and non-hepatic tissue in the
regulation of the amino acid levels in the blood.
Amino acid pools (Abstract).
Holden J.T. (ed.) p. 176, Amsterdam: Elsevier 1962

17. Lacy W.W.:
Effect of acute uremia on amino acid uptake and urea pro-
duction by the perfused rat liver.
Am J. Physiol. 216: 1300-1305, 1969

18. Maier K.P., Hoppe-Seyler G., Talke H., Fröhlich J.,
Schollmeyer P., Gerok W.:
Enzymatic and metabolic studies on carbohydrate and
amino acid metabilsm in rat liver during acute uremia.
Eur. J. Clin. Invest. 3: 2o1-2o7, 1973

19. Fröhlich J., Hoppe-Seyler G., Schollmeyer P.,
Maier K.P.:
Possible sites of interaction of acute renal failure
with amino acid utilization for gluconeogenesis in
isolated perfused rat liver.
Eur. J. Clin. Invest. 7: 261-268, 1977

20. Chan T.M., Freedland R.A.:
The role of L-serine-dehydratase in the metabolism
of L-serine in the perfused rat liver.
Biochem. Biophys. Acta 237: 99-106, 1971

21. Shinnick F.L., Harper A.E.:
Effects of branched-chain amino acid antagonism in
the rat on tissue amino acid and keto acid concen-
trations.
J. Nutr. 107: 887-895, 1977

22. Spolter P.D., Harper A.E.:
Leucine-isoleucine antagonism in the rat.
Am. J. Physiol. 200: 513-518, 1961

23. Felig P.:
Interaction of insulin and amino acid metabilism in
the regulation of gluconeogenesis.
Israel J. Med. 8: 262-270, 1970

24. Pettinger W.A., Tanaka K., Keeton K., Campell W.B., Brooks S.N.:
Renin release, an artifact of anaesthesia and its implications in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.: 625-630, 1975

25. Lowry O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr and R.J. Randall:
Protein measurements with the folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 193: 265-275, 1951

26. Montgomery R.:
Determination of glycogen.
Arch. Biochem. Biophys. 67: 378-386, 1957

27. Thomas, J.A., K.K. Schlender and J. Larner:
A rapid filter paper assay for UDP glucose-glycogen glycosyltransferase, including an improved biosynthesis of UDP-^{14}C-glucose.
Anal. Biochem. 25: 486-499, 1968

28. Hörl W.A., Kittel R., Heidland A.:
Effects of high doses of leucine and ketoleucine on glycogen and protein metabolism in acute uremia.
Am. J. Clin. Nutr. 33: 1468-1475, 1980

29. Goldberg A.C., Odessey R.:
Oxidation of aminoacids by diaphragm of fed and fastened rats.
Am J. Phys. 233: 1384-1392, 1972

30. Miller L.L.:
The role of the liver and non hepatic tissues in the regulation of free amino acidslevels in blood.
Amino acid pools.
(J.T.Holden, ed.) Elsevier Publishing Co., Amsterdam: 708-723, 1962

31. Dawson A.G., Hird J.R., Morton D.J.:
Oxidation of leucine by rat liver and kidney.
Arch. Biochem. Biophys. 122: 426-430, 1967

32. Goodman H.M.:
Stimulatory action of insulin on leucine uptake and metabolism in adiopose tissue.
Am. J. Physiol. 206: 7595-8000, 1974

33. De Fronzo R.A., Andres R., Edgar P., Walker W.G.:
Carbohydrate metabolism in uremia: a review.
Medicine 52: 469-481, 1973

34. Reaven G.M., Reaven P.D.:
Development of fasting hyperglycemia in uremic rats.
Metabolism 26: 1251-1256, 1977

35. SomanV., Felig P.:
Glucagon and insulin binding to liver membranes in a partially nephrectomized uremic rat model.
J. Clin. Invest. 60: 224-232, 1977

36. Reaven G.M., Weisinger J.R., Swenson R.S.:
Insulin and glucose metabolism in renal insufficiency.
Kidney Int. 6: 63-69, 1974

37. Ferrannini E., Pilo A., Tuoni M.:
The response to intravenous glucose of patients on maintenance hemodialysis: Effects of dialysis.
Metabolism 28: 125-136, 1979

38. Ferrannini E., Pilo A., Navalesi R., Citti L.:
Insulin kinetics and glucose-induced insulin delivery in chronically dialyzed subjects: Acute effects of dialysis.
Clin. Endocrinol. Metab. 49: 15-22, 1979

39. Teuscher A., Faukhauser S., Küffer F.R.:
Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel bei Niereninsuffizienz.
Klin. Wochenschr. 41: 706-715, 1963

40. Bilbrey G.L., Faloona G.R., White M.G., Knochel J.P.:
Hyperglucagonemia of renal failure.
J. Clin. Invest. 53: 841-847, 1974

41. Rubenfeld S., Garber A.J.:
Abnormal carbohydrate metabolism in chronic renal failure.
J.Clin. Invest. 62: 20-28, 1978

42. Mondon C.E., Dolkas C.B., Reaven G.M.:
The site of insulin resistance in acute uremia.
Diabetes 27: 571-576, 1978

43. Hörl W.H., Stepinski J., Heidland A.:
Carbohydrate metabolism and uremia. Mechanisms for glycogenolysis and gluconeogenesis.
Klin. Wochenschr. 58: 1051-1064, 1980

44. Hörl W.H., Heidland A.:
Glycogen metabolism in muscle in uremia.
J. Clin. Nutr. 33: 1461-1467, 1980

MEINEN SEHR VEREHRTEN LIEBEN ELTERN

Dank sei Herrn Prof. August Heidland für sein Interesse am Gegenstand dieser Dissertation sowie Herrn Dr. Dr. Walter Hörl, der mit verständnisvollem Rat das Entstehen dieser Arbeit begleitet und ihr stets seine hilfsbereite Unterstützung geliehen hat. Schließlich danke ich meinen Freunden Jutta Weber, Bernd Bauer und Friedrich Berling für kritisches Lesen des Manuskriptes.

Lebenslauf

geboren: 16. Mai 1955 in Frankfurt/M.

Vater: Richard Häusler

Mutter: Renate Häusler geborene Schnabel

1961-1974 Schulbesuch in Heidelberg und Kassel mit Abitur an der Heinrich-Schütz-Schule in Kassel

1974 Studium in Göttingen (Agrarwissenschaft)

1975 Studium der Humanmedizin in Würzburg

1977 Physikum

1978 1. ärztliches Staatsexamen

1980 2. ärztliches Staatsexamen

Während des Studiums Famulaturen in den Bereichen der Allgemeinmedizin, Chirurgie und Gynäkologie,

Praktisches Jahr an der Universität Würzburg in den Fächern Dermatologie-Venerologie und Innere Medizin im Lehrkrankenhaus Ansbach Chirurgie

1981 3. Staatsexamen und Approbation

Ulrike Häusler

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80